

ODABRANA POGLAVLJA

CARDIOLOGY IN PRACTICE
SELECTED CHAPTERS

Pristup bolesniku s akutnim koronarnim sindromom

The Approach to the Patient with Acute Coronary Syndrome

Davor Miličić

Klinika za bolesti srca i krvnih žila
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak U radu je prikazana definicija akutnoga koronarnoga sindroma (AKS), epidemiologija te potom dijagnoza i diferencijalna dijagnoza. U bolesnika sa sumnjom na AKS potrebno je najprije postaviti radnu dijagnozu na temelju kliničke slike i EKG nalaza. Pritom valja razlikovati AKS bez elevacije ST-segmenta i AKS s elevacijom ST-segmenta. U slučaju povišenoga troponina T ili I odnosno povišenja CK-MB postavlja se dijagnoza infarkta miokarda, također s obzirom na promjene ST-segmenta: infarkt miokarda s elevacijom (STEMI) odnosno bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI). Radna dijagnoza treba biti postavljena što ranije, jer je riječ o najvećem redu hitnosti, posebice u slučaju STEMI. Bolesnici sa STEMI trebaju što ranije biti liječeni bilo fibrinolizom bilo intervencijskom revaskularizacijom. Rezultati perkutane koronarne intervencije nešto su bolji od onih fibrinolitičke terapije, ali je najvažnije omogućiti dostupno liječenje što prije. Nakon 6 ili najviše 12 sati nema više mjerljivih učinaka od fibrinolitičkoga odnosno akutnoga intervencijskoga liječenja, jer su već nastala nepovratna oštećenja miokarda. U slučaju NSTEMI također je intervencijsko liječenje optimalan pristup, ali se bolesnik može medikamentno stabilizirati i potom planirati koronarografiju i intervenciju u vremenu 24-72 sata nakon početka tegoba. U visokorizičnih bolesnika s NSTEMI (znatna depresija ST-segmenta ili povišenje troponina) trebalo bi ipak invazivno liječenje omogućiti što je prije moguće. U daljem tekstu razmatra se medikamentna terapija u sklopu AKS, s naglaskom na skupine lijekova koje kratkoročno i dugoročno mogu utjecati ne samo na ublažavanje simptoma već i na cjelokupni ishod i preživljavanje. U tome kontekstu istaknuti su acetilsalicilna kiselina, beta-blokatori i ACE-inhibitori, kao i potreba pomne regulacije hiperlipidemije statinima odnosno hiperglikemije inzulinom.

Ključne riječi: akutni koronarni sindrom, dijagnoza, liječenje

Summary Acute coronary syndrome (ACS) has been discussed regarding definition, epidemiology, diagnosis and differential diagnosis. In patients with suspected ACS it is essential to establish working diagnosis, based on the typical clinical presentation and ECG findings. Primarily, ACS with ST-elevation has to be distinguished from ACS without ST-elevation. In the case of elevated troponin I or T and/or elevated CK-MB, the diagnosis of myocardial infarction has to be established, also considering ST-changes in ECG: ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI). Working diagnosis has to be established as soon as possible, because of the highest urgency to start therapy, particularly in the case of STEMI. Patients with STEMI have to be treated immediately either with fibrinolysis or by intervention revascularization. The results of percutaneous coronary interventions (PCI) are nowadays superior to fibrinolytic regimen, but most important is to ensure any of these effective treatments urgently. After 6 or maximally 12 hours there are no measurable effects either of fibrinolytic or acute intervention approach, because of the irreversible myocardial damage. In a case of NSTEMI, interventional treatment is the optimal choice as well, but the patient could be pharmacologically stabilized and then sent to intervention procedure 24-72 hours after the symptom onset. In high-risk patients with NSTEMI (significant ST-depression and/or troponin elevation) invasive treatment should be considered as soon as possible. Furthermore, some important aspects of pharmacological ACS therapy are presented, particularly regarding some types of drugs that have been proven not only to treat symptoms, but also to effectively reduce mortality long-term. In this context aspirin, beta blockers and ACE inhibitors are discussed, as well as the need for strict regulation of hyperlipidemia with the application of statins, and hyperglycemia with insulin.

Key words: acute coronary syndrome, diagnosis, treatment

Uvod i definicija

Akutni koronarni sindrom (AKS) stanje je koje označava akutnu, kritičnu ishemiju miokarda i podrazumijeva dva entiteta: nestabilnu anginu pektoris i infarkt miokarda. Unutar dijagnoze infarkta miokarda suvremeni pristup nalaže stupnjevanje prema riziku odnosno podjelu ovisno

o ranim elektrokardiografskim (EKG) obilježjima na AKS bez elevacije ST-segmenta, tj. nestabilnu anginu pektoris ili infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI, prema engl. Non ST-Elevation Myocardial Infarction) i infarkt s elevacijom ST-segmenta (STEMI, prema engl. ST-Elevation Myocardial Infarction). Riječ je o podjeli koja određuje odabir akutnoga liječenja.

Naknadni podatci, ponajprije vrijednosti tzv. infarktnih laboratorijskih biljega kao što je kreatin-kinaza (CK) odnosno omjer CK i njezine MB-frakcije ili srčanoga troponina T ili I (cTnT ili cTnI) rabe se u kasnijem svrstavanju bolesnika u jednu od triju kategorija AKS. Prema novoj definiciji infarkta miokarda i izdvojeno povećanje troponina dostatno je za dijagnozu jer je osjetljiv odraz miokardne nekroze pa je moguće prvotnu dijagnozu nestabilne angine promijeniti u infarkt miokarda (1 - 3). Isto tako, prvotnu je dijagnozu NSTEMI pa čak i STEMI moguće izmijeniti u nestabilnu anginu pectoris ako ne dođe do pretpostavljenoga porasta CK/MB ili barem troponina.

S obzirom na velik rizik od prijelaza nestabilne angine pectoris u infarkt miokarda odnosno s obzirom na relativno visoku smrtnost u slučaju već razvijenoga (neliječenoga) infarkta miokarda, riječ je o sindromu koji se ubraja među najveće hitnosti u suvremenoj kardiologiji i medicini općenito.

Epidemiologija

Koronarna bolest srca odnosno AKS kao njezina akutna komplikacija glavni je uzročnik smrti pučanstva diljem svijeta. Prema najnovijim podatcima iz SAD-a, ondje svake minute od koronarne bolesti umire jedan čovjek, a čak 47% bolesnika s koronarnim incidentom umrijet će unutar jedne godine. Nadalje, u SAD-u oko 250.000 bolesnika na godinu umire naglom (kardiogenom) smrću, kojoj je najčešći uzrok upravo koronarna bolest (4).

Godišnji troškovi zdravstva namijenjeni liječenju koronarne bolesti srca u SAD-u procjenjuju se na oko 130 milijarda dolara. Statistički podatci za Hrvatsku mnogo su oskudniji, ali prema njima su srčanožilne bolesti, posebice koronarna bolest, vodeći uzroci poba i smrtnosti. Na to rječitno upućuje podatak da je njihov udio u sveukupnoj smrtnosti našega pučanstva čak više od 50% (vidi članak V. Žerjavić i sur.).

Na osnovi podataka iz registara zapadnoeuropskih zemalja i SAD-a, posljednjih godina dolazi do porasta nestabilne angine i NSTEMI u odnosu na STEMI. Dok s jedne strane STEMI ima bitno veći 30-dnevni bolnički mortalitet, bolesnici s NSTEMI odnosno depresijom ST-segmenta imaju veći mortalitet unutar i nakon prvih šest mjeseci, što se objašnjava njihovom starijom prosječnom dobi i većim komorbiditetom (5). Sveukupna smrtnost od akutnog infarkta miokarda kreće se još i danas oko 30 ili više posto, a bolnička smrtnost u uvjetima suvremenoga liječenja iznosi oko 10% ili manje.

Patogeneza

AKS najčešće se pojavljuje kao komplikacija ateroskleroze koronarnih arterija. Obično nastaje zbog nagle ozljede ili rupture ateroma (plaka) uz pojavu okluzivnog ili subokluzivnog ugruška (tromba), što pak dovodi do ishemije, a u kasnijem tijeku, ako se ne uspostavi prekinuti protok krvi, do nekroze miokarda u

opskrbnome području kritično sužene koronarne arterije.

Godinama se smatralo da se ovakve komplikacije javljaju na koronarnim suženjima visokoga stupnja, no čini se da su hemodinamski nebitna koronarna suženja (opstrukcija lumena manja od 60 do 70%) najčešća izvorišta akutnih koronarnih zbivanja. To nas dovodi do pojma nestabilnoga ateroma odnosno ranjivoga plaka i zasigurno relativizira ulogu koronarne angiografije, tj. stupnja stenoz u predviđanju budućih akutnih koronarnih komplikacija (6).

Odnedavna je moguće anatomske prepoznavati tzv. ranjive aterome. Na temelju obdukcijских nalaza, riječ je o plakovima s velikim udjelom lipidne jezgre, tankom fibroznom "kapom" (pokrovom) i naglašenom infiltracijom upalnih stanica u fibroznome pokrovu i adventiciji. Ove lezije nisu u početku povezane s visokim stupnjem suženja lumena koronarne, nego obično dolazi do njihova rasta i širenja prema adventiciji, što se naziva pozitivnim remodeliranjem. Čini se da u ovakvih plakova, s obzirom na njihove statičke osobitosti, postoji povećana sklonost njihovoj rupturi, posebice ako imaju obilnu lipidnu jezgru. U mladih ljudi u kojih dolazi do ovakva remodeliranja ranjivost plaka može nastati i u sklopu tzv. pozitivnoga remodeliranja te tankoga fibroznoga pokrova pa i bez nužno obilne lipidne jezgre u dotičnome, "rizičnome" plaku (8, 9). Već spomenuta upalna aktivnost u ateromu dodatno pridonosi njegovoj ranjivosti, budući da nepovoljno utječe na funkciju endotela i intime. U takvome okruženju pobuđuje se aktivnost protrombotskih čimbenika (npr. fibrinogena, von Willebrandova čimbenika itd.), a obuzdavaju se prirodni fibrinolitički čimbenici, npr. tkivni aktivator plazminogena i dr. (9).

Vrijednosti C-reaktivnoga proteina (CRP) koji se u praksi rabi kao osjetljiv, nespecifičan upalni pokazatelj, povišene su u AKS, upravo kao odraz upalne aktivnosti u nestabilnim plakovima. Nerijetko se može zamijetiti i porast broja leukocita u krvi, što se također objašnjava upalnom aktivnošću nestabilnih ateroma u koronarnim arterijama (povišene vrijednosti ovih upalnih pokazatelja mogu naravno biti i odraz nekoga drugog infektivnog ili neinfektivnog upalnog zbivanja nevezanog uz srčanožilni sustav).

U patogenezi AKS bitnu ulogu imaju i fragmentiranje i distalna embolizacija ugrušaka. Aktivirani trombociti i nakupine trombocita i leukocita emboliziraju u koronarnu mikrocirkulaciju i mogu dovesti do fokalnih mionekroza (10).

Dijagnoza AKS

Budući da je riječ o sindromu najvišega stupnja hitnosti te da suvremena kardiologija raspolaze djelotvornom medikamentnom i/ili intervencijskom terapijom za AKS i da su bolesnici ugroženi *quoad vitam*, što ranije postavljanje dijagnoze od presudne je važnosti. Ključno je prepoznati kliničku sliku (simptome) i analizirati EKG, nakon čega valja postaviti radnu dijagnozu, dakle ne čekati pri-spijeće laboratorijskih pokazatelja miokardne nekroze.

Klinička slika

Najčešći i vodeći simptom je stenokardija - kardiogena bol u prsištu. Ona se obično javlja u predjelu iza prsne kosti, u obliku žarenja, nelagode, pritiska ili mukle boli. U slučaju kraćih ponavljanih stenokardijskih epizoda (tipičnih za nestabilnu anginu pectoris) bol je najčešće blaga, postupno se pojačava i postupno popušta, a u slučaju tzv. protrahirane stenokardije (15 odnosno 20 minuta ili više) bol je također crescendo-dinamičke, može napredovati i do vrlo jake boli i trajati relativno dugo (sat vremena ili više). Bol se katkada širi u vrat ili pak u ruke (najčešće lijevo rame i lijeva ruka), može se očitovati i kao trnjenje ili čak i mukla bol u području donje čeljusti, a rjeđe prosijava u leđa, ili se smiješta u području epigastrija (sa širenjem u retrosternalno područje ili bez njega), što se ponekad može vidjeti u bolesnika s infarktom donje (dijafragmalne) stijenke lijeve klijetke. Nastup ovakvih tegoba može biti neposredno potaknut nekim jačim tjelesnim naporom, duševnim stresom odnosno psihičkom prenapregnutošću i sl, ali se često javlja i bez vidljiva povoda. U slučajevima masivne ishemije miokarda može se razviti i popuštanje srca, sve do plućnoga edema ili kardiogenoga šoka. U AKS postoji povećana električna podražljivost miokarda u ishemiji, pa su moguće i ritmološke komplikacije - od paroksizama fibrilacije atrijske, smetnja provođenja na svim trima razinama (atrijskoj, atrioventrikulskoj, ventrikulskoj), ventrikulske tahikardije, pa sve do fibrilacije klijetke. U tim slučajevima može doći do različitih kliničkih komplikacija u vidu mračenja pred očima, gubitka svijesti, bljedila, oznojenosti, kritičnoga sniženja arterijskoga tlaka, pa sve do nagle smrti.

U manjega broja bolesnika klinička je slika AKS manje tipična i može se odražavati kao neodređena nelagoda u prsištu ili pak zaduha (kao ekvivalent angine pectoris), npr. u ljudi s povišenim pragom za bol (npr. u slučajevima dijabetičke neuropatije). Katkad se opisuju opća slabost, mučnina i nevoljkost, što je, bez stenokardijskih tegoba, sasvim netipično i rijetko.

Budući da je klinička slika uz EKG ključna pri postavljanju rane dijagnoze, valja je dobro poznavati i biti vičan u kratkom i ciljanom dobivanju anamnestičkih podataka. Osim samoga opisa simptoma i znakova, od pomoći može biti i podatak o koronarnoj bolesti u rođaka (obiteljska anamneza), postojanje rizičnih čimbenika (pušenje, hipertenzija, hiperlipoproteinemija, pretilost, šećerna bolest itd.) te možebitna prethodno poznata koronarna bolest (angina pectoris, preboljeli infarkt miokarda, patološki nalaz koronarografije i sl.).

Dok, s jedne strane, specifični ili patognomonični simptomi ne bi smjeli promaknuti liječniku kojemu se obratio bolesnik, s druge strane, nerijetko se u hitnu službu ili kardiološke ordinacije upućuju bolesnici kod kojih se na temelju anamneze koronarna bolest može vrlo lako isključiti. Riječ je o bolesnicima s (probadajućim) bolima ovisnima o promjeni položaja tijela, bolima koje se pojačavaju mehaničkim pritiskom na bolno područje, bolima koje se pojačavaju pri dubokome udahu i sl.

Osim spomenutih, tipičnih koštano-mišićnih ili neuralgijskih tegoba, diferencijalna dijagnoza akutne boli u prsištu može uključivati i druge entitete, primjerice disekciju aorte (nagla, žestoka, parajuća bol, obično najjača u trenutku nastanka), plućnu emboliju (nagla, jaka bol praćena dispnejom, tahipnejom i tahikardijom), spazam jednjaka (grčevita bol retrosternalno, popušta na nitroglicerol (!) i može vrlo nalikovati stenokardiji), pleurična bol (obično manje područje različite lokalizacije, izrazito bolno pri disanju odnosno produbljivanju inspirija), perikarditična bol (različita intenziteta, često kontinuirana, ne popušta na nitroglicerol). Umijeće je dobra liječnika razotkriti među bolesnicima s akutnom boli u prsištu one koji su životno ugroženi i treba im hitna specijalistička pomoć, što uključuje ne samo dijagnozu AKS nego npr. i aortne disekcije ili plućne embolije. Također se ne bi smjela zbog nemarnosti previdjeti tipična koštano-mišićna, vertebrogena odnosno reumatska bol i proglasiti je stenokardijom.

EKG

AKS s elevacijom ST-segmenta (radna dijagnoza: STEMI)

Novonastala elevacija J-točke u dvama ili više uzastopnih odvoda za 2 ili više mV (tj. mm u EKG zapisu) u V1, V2 i/ili V3 odnosno za 1 mV (mm) ili više u ostalim odvodima označava stanje kojemu je najčešće u podlozi akutna okluzija (obično) jedne epikardne koronarne arterije. Nazočnost elevacije ST-spojnice prema navedenim kriterijima ili pak (novonastali) blok grane, mogu izdvojiti onu skupinu bolesnika s AKS koja će imati neposrednu, presudnu korist od što ranijega reperfuzijskoga liječenja, bilo da je riječ o fibrinolizi ili pak o perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) (6).

AKS bez elevacije ST-segmenta (radna dijagnoza: NSTEMI)

Ovdje je moguća velika raznolikost EKG nalaza, od normalnoga EKG-a preko inverzije T-valova do negativne denivelacije (depresije) ST-segmenta. Nije samo riječ o raznolikosti EKG nalaza, već i o različitim morfološkim i patofiziološkim okolnostima koje rezultiraju velikim razlikama u stupnju rizika. Prema novim saznanjima u većine ipak hitna intervencijska reperfuzija donosi nepopornu korist. Primjena fibrinolize pak u bolesnika sa NSTEMI prema medicini temeljenoj na dokazima nije indicirana. Opsežnost promjena u EKG-u u bolesnika s NSTEMI pruža vrijednu prognostičku informaciju. Primjerice, povoljniji klinički tijek može se očekivati u bolesnika u kojih postoji samo inverzija T-vala nego u bolesnika s depresijom ST-segmenta (11). Što je veći stupanj depresije ST-segmenta, to je u pravilu i klinički tijek nepovoljniji (12).

AKS s blokom grane ili uz ritam elektrostimulatora valjalo bi shvatiti u praksi kao STEMI, premda je najčešće procjena ST-elevacije posve nepouzdana. Mogu pomoći

raniji EKG zapisi, pa ako usporedba novoga EKG-a otkrije elemente ST-elevacije koja ranije nije bila nazočna, tada je dijagnoza STEMI nesporna (6). Shematski je spomenuti postupak prikazan na tablici 1.

Lokalizacija ishemijske ili infarkta miokarda

Lokalizacija ishemijske odnosno infarkta miokarda može se u pravilu dobro iščitati iz standardnoga nalaza EKG-a (npr. prednji prošireni, prednji, anteroseptalni, anterolateralni, inferiorni, inferolateralni). Dodatkom tzv. prekordijalnih odvoda za "desno srce" i "posteriornih odvoda" može se otkriti i akutni infarkt desne klijetke odnosno stražnje stijenke lijeve klijetke.

Pomnijom analizom možemo također ponekad otkriti i atrijski infarkt, posebice ako je već razvijen q-zubac u sklopu atrijskoga p-vala. To može biti praktički korisno pri objašnjenju nastanka atrijskih aritmija ili blokova odnosno smetnja provođenja na razini pretklijetki.

Dijagnoza infarkta miokarda

CK odnosno CK/MB i troponini

Konačna dijagnoza (akutnoga) infarkta miokarda temelji se na kliničkoj slici, EKG nalazu (premda EKG može

varirati od praktički normalnoga do tipičnoga nalaza s razvijenim Q-zupcima i popratnom elevacijom ST-segmenta), te, kao *condicio sine qua non*, nalazom tipično povišenih srčanih enzima. Drugim riječima infarkt podrazumijeva miokardnu nekrozu u dostatnoj mjeri da se može dokazati porastom laboratorijskih pokazatelja nekroze u akutnoj fazi.

Među laboratorijskim pokazateljima bitnima za dijagnozu srčanoga infarkta smatra se kreatin kinaza (CK) odnosno njezina CK-MB frakcija. Ključan je omjer CK/MB pri čemu bi, osim povišenja CK, MB-frakcija trebala iznositi barem 10%. Zadnjih se godina rabi i tzv. maseni CK-MB, koji se drži pouzdanim pokazateljem ne samo infarkta miokarda već i njegove opsežnosti.

Drugi bitan laboratorijski pokazatelj miokardne nekroze znatno je osjetljiviji i specifičniji za miokard od CK. Riječ je o srčanom troponinu I ili T (cTnI ili cTnT - prema engl. Cardiac Troponin I odnosno T). Troponin, kao najosjetljiviji pokazatelj miokardne nekroze, povećan je nerijetko u AKS, pa i tada kada CK/MB ostaju u granicama normale. Zahvaljujući upravo troponinu, današnja redefinicija infarkta miokarda uključuje i tzv. mikroinfarkte. Njihova se klinička slika uklapa u AKS, troponin je blaže do umjereno povišen, a CK/MB ostaje normalan.

Troponin je dragocjen i u diferencijalnoj dijagnostici boli u prsištu, posebice ako narav i lokalizacija prekordijske boli nisu specifični za AKS. Ako unutar 8 sati od početka akutnih tegoba vrijednosti troponina ostaju normalne, tada se radi bilo o drugoj, nekardiogenoj etiologiji akutne boli u prsištu bilo o AKS niskoga rizika. Patološko povišenje troponina odnosno njegove apsolutne vrijednosti mogu, naime, odlično poslužiti pri kliničkome stupnjevanju rizika u bolesnika s AKS.

Važno je napomenuti da povišenje CK/MB u sklopu AKS možemo očekivati otprilike 6 sati nakon početka tegoba, a povišenje troponina obično unutar 8 sati. Stoga u praksi nemamo vremena čekati prispjeće ovih laboratorijskih pokazatelja jer: a) u optimalnome scenariju bolesnik dolazi znatno ranije nego što je moguće očekivati povišenje biokemijskih pokazatelja miokardne nekroze. Nužno je u što kraćem vremenu postaviti radnu dijagnozu AKS (STEMI ili NSTEMI/nestabilna angina pectoris), bolesnika hitno hospitalizirati i započeti intenzivno medikamentno i/ili intervencijsko liječenje, naravno u uvjetima intenzivne (koronarne) skrbi; b) čak i kada bolesnik dolazi 6 odnosno 8 sati nakon početka tegoba, a klinička slika govori za AKS uz primjerene EKG promjene, bolesnik se hospitalizira i započinje intenzivno liječiti prije prispjeća troponina ili CK/MB.

Okolnosti pak kada valja pričekati vrijednosti spomenutih laboratorijskih pokazatelja jesu stanja u kojima je anamnestička i/ili EKG dijagnoza AKS upitna, pa je rezultat ovih nalaza ključan pri diferencijalnoj dijagnostici akutne boli u prsištu.

CK/MB manje je specifičan biokemijski pokazatelj infarkta miokarda te može biti povišen u bolesnika s per-

Tablica 1. Radna dijagnoza u okviru AKS

Radna dijagnoza	
1. AKS sa ST-elevacijom (STEMI)*	<ul style="list-style-type: none"> • (novonastala) ST-elevacija u 2 ili više uzastopna odvoda ≥ 0.2 mV (u V1, 2 ili 3) ili ≥ 0.1 mV u ostalim odvodima
2. AKS bez ST-elevacije (NSTEMI)*	<ul style="list-style-type: none"> • depresija ST-segmenta i/ili abnormalnosti T-vala • moguće i praktički normalan EKG-nalaz (uz uvjet tipične kliničke slike)
3. AKS s blokom grane/neodređeni infarkt miokarda	<ul style="list-style-type: none"> • blok lijeve grane (novi ili odranije) ili ritam elektrostimulatora koji onemogućuje procjenu ST-segmenta, elevacije ili Q-zubaca • ako je moguća usporedba s EKG-om prije nastanka AKS, tada se u slučaju ST-elevacije može postaviti dijagnoza STEMI

*Za dijagnozu infarkta miokarda potrebno je utvrditi porast troponina iznad gornje granice normale i/ili bitan porast CK-MB

Modificirano prema Chew DP, White HD. *Pathophysiology, classification and clinical features*. U: *Handbook of Acute Coronary Syndromes*; Bhatt DL i Flatber MD, ur.; 2004

ifernim miopatijama, nakon težeg i dugotrajnijeg tjelesnog rada, pa čak i nakon dobivanja intramuskularnih injekcija. Ukupni CK povišen je i primjerice nakon mozgovnoga udara, ali tada obično bez (za infarkt) tipičnoga omjera CK/MB. Nakon reanimacije s masažom srca i/ili defibrilacijom ili pak nakon elektrokarđioverzije, također možemo zamijetiti nespecifično povećanje CK. U spornim slučajevima stoga se određuju izoenzimi CK-MB ili pak tzv. maseni CK-MB.

Patološko povišenje troponina praktički je uvijek kardijalnoga podrijetla, jer je riječ o visokospecifičnom i vrlo osjetljivome pokazatelju miokardne nekroze. Osim u AKS, troponin može biti povišen i u nekim drugim akutnim bolestima miokarda, kao što je npr. miokarditis, a opisuje se i stanovito povišenje troponina i u plućnoj emboliji, pa i u edemu pluća, koji ne mora nužno biti praćen kliničkim i EKG znakovima AKS. To znači da i u ovakvim stanjima može doći do minimalnih ili blagih, supkliničkih nekroza miokarda, koje je moguće razotkriti biokemijski, tj. povišenim vrijednostima troponina.

Ostali laboratorijski nalazi u AKS

Radi racionaliziranja dijagnostičkoga postupovnika, nije potrebno određivati koncentraciju laktičke dehidrogenaze (LDH) kao ni jetrenih transaminaza (AST i ALT), jer njihova osjetljivost i specifičnost u otkrivanju miokardne ishemije ne zadovoljavaju uvjete za njihovo uvrštenje u

suvremeni dijagnostički protokol. Mioglobin je osjetljiv, ali nedovoljno specifičan biokemijski pokazatelj miokardne nekroze (povišen je i pri oštećenjima perifernih mišića). Njegova je jedina prednost što se u infarktu povisuje prije od CK-MB i troponina, pa može katkada poslužiti kao dodatna biokemijska potvrda u najranijim fazama AKS/infarkta miokarda.

Optimalna, biokemijska procjena u bolesnika s AKS trebala bi uvrstiti u algoritam, osim CK-MB (po mogućnosti "maseni" umjesto % aktivnosti), troponina T ili I, još i C-reaktivni protein (CRP) i tzv. mozgovni natriuretski peptid (BNP, prema engl. Brain Natriuretic Peptide). CRP upućuje na upalnu aktivnost u aterotrombotskome akutnome koronarnome zbivanju (13), a BNP je najosjetljiviji pokazatelj naprezanja ili disfunkcije lijeve klijetke i može pomoći u izdvajanju bolesnika koji imaju u daljnjem tijeku povišeni rizik od opsežnoga remodeliranja miokarda i razvoja zatajivanja srca (14).

Konačna dijagnoza akutnoga infarkta miokarda

Infarkt miokarda se konačno dijagnosticira nakon prispijeća biokemijskih pokazatelja (tablica 2), a do tada obično postoji i jasan razvoj EKG promjena u smislu nastanka ili izostanka infarktne Q-zubaca (ranije spomenute ST-T-promjene upućuju naime na ishemiju i ishemijsku leziju miokarda, ali nisu potvrda nekroze miokarda, a bez nekroze nema ni definitivne dijagnoze miokardnoga infarkta). Shema dijagnostičkoga postupka prikazana je na slici 1.

AKS uz ST-elevaciju odnosno tzv. STEMI ne mora uvijek završiti konačnom EKG potvrdom razvoja infarkta miokarda. Naime, u slučajevima medikamentne ili intervencijske reperfuzije, znatno rjeđe i spontane reperfuzije (opisuje se u 10-ak posto ili nešto više bolesnika s AKS) neće doći do razvoja Q-zupca, a ST-T-promjene će se postupno normalizirati. Razvoj EKG promjena, tj. izostanak nastanka infarktne Q-zubaca jedan je od pokazatelja pravodobne intervencijske odnosno reperfuzijske terapije, budući da je glavni cilj suvremenoga liječenja infarkta miokarda poboljšati preživljavanje i ukloniti ili smanjiti trajne poslijefinfarktne posljedice koje proizlaze iz razvoja poslijefinfarktne ožiljke. Nekroza miokarda u infarktu i naknadno stvaranje ožiljnoga tkiva u infarciranome području put su prema (nepovoljnom) remodeliranju miokarda, razvoju ishemijske bolesti miokarda uz disfunkciju i dekompenzaciju, a mogu biti i opasan aritmogeni izvor. Katkada pak u bolesnika koji je u početku imao radnu dijagnozu NSTEMI dolazi do razvoja Q-zupca, tako da početna EKG dijagnoza ne mora uvijek biti u suglasju s konačnom EKG dijagnozom.

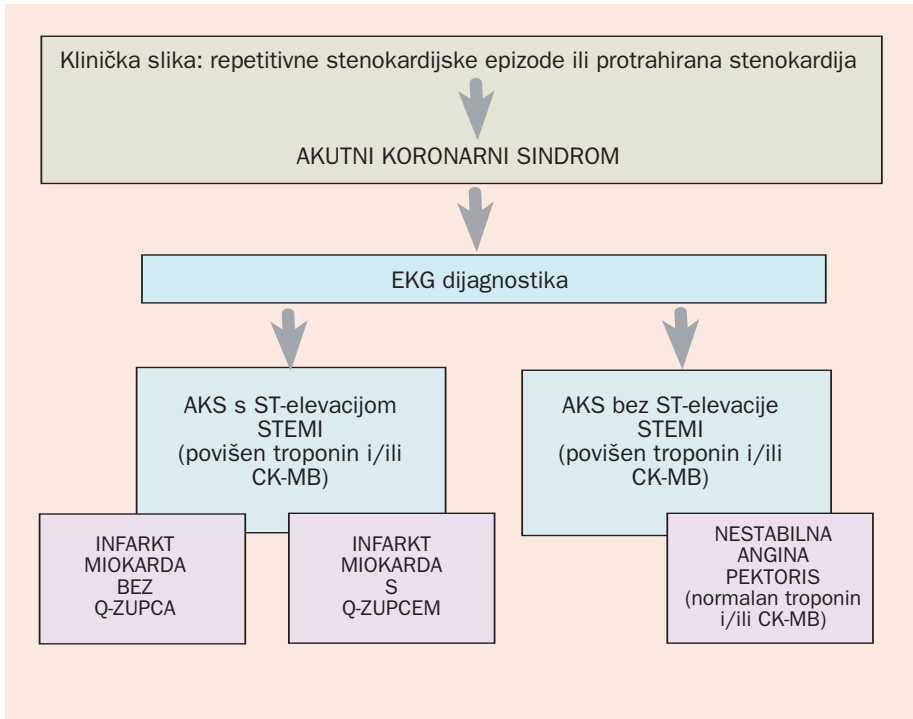
Ranije se držalo da infarkt miokarda s razvojem Q-zupca bezuvjetno znači transmuralnu nekrozu i gubitak vijabilnoga miokarda i obratno, da infarkt miokarda bez Q-zupca označava manji infarkt praćen netransmuralnom nekrozom (subendokardijskom nekrozom), te da u infarciranome području ostaje u pravilu zamjetna količina

Tablica 2. Konačna diferencijalna dijagnoza infarkta miokarda u okviru AKS

Konačna dijagnoza	
1. Infarkt miokarda s Q-zupcem	<ul style="list-style-type: none"> Bilo kakvi Q-zubci u V1-3 Q-zupci ≥ 30 ms u I, II, aVL, aVF, V4, V5, V6 (Q-zupci moraju biti nazočni u bilo koja dva susjedna odvoda, i dosizati dubinu ≥ 1 mm)
2. Infarkt miokarda bez Q-zupca	<ul style="list-style-type: none"> odsustvo Q-zubaca najmanje 12 sati nakon početka AKS
3. Infarkt miokarda nakon koronarne revaskularizacije	
3.1. Infarkt miokarda nakon PCI	<ul style="list-style-type: none"> CK-MB $> 3x$ iznad gornje granice normale (barem jednom) dijagnoza je pravdana i bez EKG-promjena
3.2. Infarkt miokarda nakon kardiokirurške revaskularizacije	<ul style="list-style-type: none"> CK-MB $> 3x$ iznad gornje granice normale uz razvoj novih Q-zubaca ili CK-MB $> 10x$ iznad gornje granice normale bez neophodnog razvoja novih Q-zubaca

Modificirano prema CHEW DP, WHITE HD. *Patophysiology, classification and clinical features*. In: Bhatt DL i Flatber MD, eds. *Handbook of Acute Coronary Syndromes*. Remedica Publishing 2004: 13.

Slika 1. Shema dijagnostike AKS



vijabilnih kardiomiocita. Danas je poznato da je ovo samo djelomično točno te da se procjena veličine infarkta mora temeljiti i na vrijednostima biokemijskih pokazatelja miokardne nekroze, ali i na *post festum* slikovnim (imaging) analizama miokarda odnosno infarciranoga odsječka (u prvome redu ehokardiografija, potom stresna ehokardiografija, scintigrafija miokarda, pozitronska emisijska tomografija /PET/ i sl.) (15, 16).

Poslijerevaskularizacijski / poslije-intervencijski infarkt miokarda

Nerijetko se nakon PCI ili kardiokirurške revaskularizacije miokarda u bolesnika može utvrditi porast serumskoga CK-MB i/ili troponina. Infarkt miokarda u ovih bolesnika može proteći klinički nijemo, bez tipičnih promjena u EKG-u i bez jasnih stenokardijskih napada, ali ga je važno prepoznati radi primjerene procjene rizika u njihovu daljnjem kliničkom tijeku, jer je utvrđeno da poslijerevaskularizacijski infarkt predstavlja bitan rizični čimbenik, praktički podjednak tzv. spontanom infarktu miokarda (17). Izdvojeno povišenje troponina nakon revaskularizacijskih zahvata čini se da također ima važnost pri stupnjevanju rizika, ali nema još suglasja oko prijelomnih vrijednosti troponina u procjeni kliničkoga značenja ovakvih manjih, poslijerevaskularizacijskih miokardnih nekroza (18).

U novijoj literaturi može se naći da je za dijagnostiku poslijerevaskularizacijskoga infarkta miokarda (poslije PCI) prihvatljiv kriterij trostruki ili još viši porast CK-MB

(barem u jednom navratu), s EKG promjenama ili bez njih, a nakon kardiokirurške revaskularizacije porast CK-MB pet ili više puta od gornje granice normale u slučaju razvoja novih Q-zubaca u EKG-u. Ako nakon operacije ne dođe do razvoja Q-zubaca, za dijagnostiku infarkta miokarda može poslužiti porast CK-MB deset puta ili više u odnosu na gornju granicu normale (6).

Načela zbrinjavanja i liječenja bolesnika s AKS

Zbrinjavanje u hitnoj službi

Kao što je spomenuto u uvodu, riječ je o bolesnicima visoka rizika, u kojih je potrebno započeti liječenje odmah te omogućiti što bržu hospitalizaciju u ustanovu koja može učinkovito zbrinjavati ovakve bolesnike, prema načelima suvremene kardiologije.

Dojava u hitnu medicinsku pomoć o bolesniku s akutnom boli u prsištu zahtijeva neodgodiv dolazak k bolesniku, te dijagnostičku "trijažu" na licu mjesta. Isto vrijedi i ako bolesnik dođe sam ili bude dovezen u bolničku hitnu službu ili u bilo koju mjerodavnu zdravstvenu ustanovu. Pravilan postupak uključuje kratku i ciljanu anamnezu, po mogućnosti snimanje EKG-a na priručnome, prenosivome uređaju, postavljanje venskoga puta te davanje analgetika: od nitroglicerola (koji je ujedno i antiishemijski lijek) do morfina (2,5 - 5 mg iv. do sveukupne doze 10-15 mg ili čak i više, prema potrebi). Nitrat (najčešće peroralni nitroglicerol) treba izbjegavati ako je sistolički tlak niži od

90 mmHg, u infarktu koji zahvaća desnu klijetku ili u slučaju bradikardije odnosno tahikardije. Ako bolesnik nema simptome i znakove kongestivnoga zatajivanja srca, hipotenziju, bradikardiju i sl., može se ordinirati i beta-blokator (iv. ili per os). Ako postoji priručni laboratorij, valja odmah izvaditi uzorak krvi za određivanje CK i CK-MB, troponina te po mogućnosti glikemije, vrijednosti ureje, kalija i natrija, krvne slike i sveukupnoga kolesterola (19). Kao početnu terapiju bolesnik bi osim navedenoga trebao primiti acetilsalicilnu kiselinu u početnoj dozi od 300 mg (sažvakati i potom progutati), te po mogućnosti kisik 2-4 L/min putem maske ili nosnoga katetera. Moguće je naravno zateći već na početku i najteže komplikacije, kao npr. hemodinamsku nestabilnost, postojanu ventrikularnu tahikardiju ili fibrilaciju ventrikula te je tada nužno poduzeti i sve potrebne reanimacijske postupke. Ovisno o nalazu EKG-a valja procijeniti postoji li indikacija za fibrinolizu ili, ako je moguće, hitnu PCI (dakle, radna dijagnoza STEMI) te omogućiti da bolesnik najprije i najsigurnije (uz stručnu pratnju, EKG monitoriranje i mogućnost reanimacije) bude dopremljen u ustanovu gdje mu se može pružiti jedan od spomenuta dva oblika liječenja. Svi spomenuti postupci u okviru hitne službe ne bi smjeli trajati više od 10 do 15 min. Ako je riječ o bolesniku u kojega je postavljena radna dijagnoza NSTEMI ili nestabilne angine pectoris, tada je također potrebno provesti iste postupke te bolesnika po mogućnosti u što kraćem vremenu dopremiti u mjerdavnu bolničku ustanovu.

Važna napomena: u uvjetima hitne službe nije potrebno čekati vrijednosti laboratorijskih nalaza, jer se u slučaju jasne kliničke slike, posebice ako je popraćena ishemijskim promjenama u EKG-u nepotrebno gubi dragocjeno vrijeme za započinjanje optimalne, diferentne terapije.

Načela liječenja bolesnika s dijagnozom STEMI

Budući da je riječ u pravilu o tromboembolizaciji jedne od koronarnih arterija, osnovni je cilj suvremenoga liječenja rekanalizacija ("otvaranje") koronarne lezije koja je dovela do AKS s postojanom elevacijom ST-segmenta.

Primarna PCI

U kardiološkim ustanovama gdje postoji mogućnost hitne PCI (uz uvjet da je riječ o intervencijskom laboratoriju u kojem se takvi zahvati izvode rutinski, s provjerljivim i zadovoljavajućim rezultatima) terapija izbora jest PCI jer se u novijim izvješćima potvrdilo da intervencijsko liječenje ima mjerljivih prednosti u odnosu na fibrinolizu:

- a) postiže se bolja poslijehitna reperfuzija u dotičnoj koronarki, ali i nešto bolje sveukupno preživljavanje;
- b) postoji vrlo malen rizik od intrakranijskoga krvarenja i drugih ozbiljnih hemoragijskih komplikacija, izuzev lokalne, na mjestu punkcije femoralne arterije;

- c) sveukupni troškovi u konačnici su podjednaki kao i liječenje fibrinolizom (20).

Smjernice Europskoga kardiološkoga društva (ESC prema European Society of Cardiology) savjetuju primarnu PCI po mogućnosti unutar prvih 90 minuta od nastupa STEMI. Nedavno je utvrđeno da se i unutar tri sata mogu postići bolji rezultati nego fibrinolizom, i to u uvjetima kada se bolesnici prevoze u tercijarne centre s mogućnošću primarne PCI umjesto da im je praktički odmah nakon prijma u tzv. sekundarni centar primijenjena fibrinolitička terapija (21).

Fibrinoliza

Fibrinolitičko liječenje još je za najveći broj bolesnika u nas, ali i u znatno razvijenijim i bogatijim zemljama, terapija izbora za bolesnike sa STEMI. Prema smjernicama ESC fibrinolitičkom treba primijeniti u svakoga bolesnika sa simptomima akutnoga koronarnoga sindroma uz ST-elevaciju u EKG-u ili novonastali blok lijeve grane unutar 12 sati. Također, fibrinolizu valja pretpostaviti PCI ako se primarna PCI ne može izvršiti unutar 90 min. Na temelju najopsežnije analize koja je obuhvatila bolesnike podvrgnute fibrinolitičkomu liječenju unutar 24 sata od nastupa STEMI ili AKS s novonastalim blokom lijeve grane, utvrđeno je da je od odsudne važnosti terapiju primijeniti što ranije. Ako se računa broj spašenih života fibrinolitičkim liječenjem na 1000 liječenih bolesnika, tada proizlazi da se fibrinolizom primijenjenom unutar prvih 6 sati može spasiti 30 života, ako se fibrinolitičkom primijeni između 7. i 12. sata od početka tegoba, moguće je spasiti 20 života. Nema uvjerljivih dokaza da se fibrinolitičkim liječenjem može postići boljitak nakon 12 sati (22). Prema suvremenim smjernicama za liječenje STEMI, optimalno je fibrinolizu primijeniti unutar prvih 30 min.

Jedino opravdanje za izostavljanje fibrinolitičke terapije u akutnome STEMI bez mogućnosti primarne PCI jest postojanje kontraindikacija za primjenu fibrinolitičkoga liječenja.

U smjernicama ESC navedena su četiri fibrinolitička: streptokinaza, alteplaza, reteplaza i tenekteplaza. U nas je gotovo isključivo u uporabi streptokinaza, a iznimno i alteplaza, dok preostali fibrinolitičci nisu dostupni. S obzirom na ograničenu dostupnost alteplaze u nas, valja je primijeniti u bolesnika koji su ranije primili streptokinazu (npr. u slučaju reinfarkta) ili u slučaju alergije na streptokinazu. Inače, obično je alteplaza lijek izbora u visokorizičnih bolesnika, kao npr. u slučajevima infarkta prednje stijenke ili prethodne operacije kardiokirurškoga premoštenja venskim presadcima (19, 23).

U zemljama s dobro organiziranom hitnom službom fibrinoliza se primjenjuje što je ranije moguće, dakle prehospitalno. U nas bi za početak trebalo poraditi na izobrazbi pučanstva u ranom prepoznavanju akutnoga koronarnoga zbivanja i svijesti da učinkovitu terapiju valja primijeniti na primjerenu mjestu što je prije moguće, kako bi se spasio život i/ili miokard.

Načela liječenja bolesnika s dijagnozom NSTEMI

Budući da u ovih bolesnika nije indicirana fibrinoliza, temeljno je pitanje kako im omogućiti optimalno liječenje odnosno je li i u kojem vremenu od početka tegoba nužno omogućiti koronarografiju odnosno PCI. Riječ je o vrlo raznorodnoj skupini bolesnika, pa je u slučaju NSTEMI bitno što preciznije stupnjevanje bolesnika prema rizičnosti. Bitni čimbenici povišena rizika u NSTEMI jesu povišenje odnosno razina povišenja troponina, kao i intenzitet ishemijskih promjena u EKG-u, poglavito ST-depresije. Dok se rezultati prvih randomiziranih studija koje su uspoređivale rezultate ranoga invazivnoga liječenja i tzv. konzervativne terapije govorile u prilog konzervativnoga pristupa, novije studije, nakon uvođenja antagonista GpIIb/IIIa trombocitnih receptora, tienopiridina te stentova u intervencijsku rutinu, upućuju na prednost ranoga intervencijskoga liječenja (npr. u obliku boljšega 6-mjesečnoga preživljavanja invazivno liječenih bolesnika). Štoviše, čini se da će se ubrzo izmijeniti i sadašnje preporuke da se pod ranim intervencijskim liječenjem razumijeva razdoblje od prva 24 - 72 sata od početka simptoma. Ovo je zasigurno povoljna okolnost ako je liječenje započeto u kardiološkoj ustanovi bez mogućnosti (hitne) perkutane intervencije, tj. bolesnik se može medikamentno stabilizirati i pripremiti za invazivnu dijagnostiku i liječenje. Drugim riječima, oni koji liječe bolesnike u ustanovama bez mogućnosti invazivnoga liječenja, ne moraju biti frustrirani i najčešće imaju vremena za učinkovito medikamentno liječenje i dogovaranje daljnjega invazivnoga liječenja u visoko-specijaliziranoj ustanovi. Ako pak postoji mogućnost hitne koronarografije i PCI, tada u biti nema razloga za odgađanje invazivnoga pristupa, posebice ako je riječ o bolesniku s rekurentnim ishemijskim epizodama unatoč optimalnoj medikamentnoj terapiji odnosno s visokim troponinom i/ili CK-MB odnosno sa znatnom depresijom ST-segmenta u EKG-u (2, 5).

Lijekovi u AKS

Antitrombotski lijekovi

Ovamo spadaju tri skupine lijekova: acetilsalicilna kiselina, inhibitori trombocitnih receptora GpIIb/IIIa te tienopiridini (tiklopidin i klopido-grel).

Acetilsalicilna kiselina inaktivira trombocitni enzim ciklooksigenazu (COX), koji pak posreduje u pretvorbi arahidonske kiseline u prostaglandin G2 i tromboksan A2. Tromboksan A2 je snažan posrednik trombocitnoga sljepljivanja i vazokonstrikcije. U glasovitoj studiji ISIS-2 acetilsalicilnom kiselinom je postignuta relativna redukcija smrtnosti u bolesnika sa STEMI za 22% u odnosu na placebo. Streptokinazom bez acetilsalicilne kiseline postignut je sličan rezultat, a statistički znatniji boljitak postignut je kombinacijom streptokinaze i acetilsalicilne kiseline (24). O koristima davanja acetilsalicilne kiseline u AKS svjedoče i brojne manje studije, kao i analize velikih registara bolesnika s infarktomiokarda.

Zaključno se može reći da ako ne postoji apsolutna kontraindikacija, izostavljanje acetilsalicilne kiseline iz terapije akutnoga infarkta miokarda smatra se *vitium artis*. Kao što je prije navedeno, upravo acetilsalicilna kiselina uz analgetik spada u prve lijekove koji se daju odmah nakon dijagnoze AKS.

Glikoproteinski GpIIb/IIIa-antagonisti (abciximab, tirofiban, eptifibatid) spadaju u antitrombotske lijekove koji imaju znatan utjecaj u liječenju NSTEMI, posebice u sklopu PCI. Za STEMI nema još nedvojbenih dokaza da je opravdana rutinska uporaba ovih lijekova u sklopu fibrinolize, poglavito zbog bitno veće učestalosti i težine krvarenja. Medicina temeljena na dokazima izvješćuje ipak o mjerljivim prednostima davanja monoklonskih protutijela za GpIIb/IIIa, tzv. abciximaba (24, 25). U Hrvatskoj je od ove skupine lijekova trenutno na raspolaganju jedino eptifibatid - ciklički peptid koji selektivno obuzdava GpIIb/IIIa-receptore. Ima kratko poluvrijeme života te se funkcija trombocita oporavlja 2 - 4 sata nakon prestanka liječenja (26).

Bolesnici koji se podvrgavaju PCI u sklopu NSTEMI imaju na temelju brojnih studija dokazan povoljni učinak davanja GpIIb/IIIa-antagonista, posebice u bolesnika s visokim rizikom, kao primjerice znatnije povišenje troponina ili diabetes mellitus. Opasnosti davanja ovih lijekova očituju se kao hemoragijske komplikacije ili iatrogena trombocitopenija.

Tienopiridini obuzdavaju aktivaciju trombocita ovisnu o adenzin-difosfatu (ADP). U Hrvatskoj je registriran jedino tiklopidin kojemu je dokazana učinkovitost u AKS (28, 29), ali uzrokuje bitno više nuspojava od klopido-grela, koji je stoga u širokoj uporabi u svijetu i naveden kao jedini lijek u svim suvremenim smjernicama za liječenje AKS. Klopido-grel je indiciran u PCI, u STEMI i NSTEMI. U pravilu se daje zajedno s acetilsalicilnom kiselinom, a u bolesnika koji imaju kontraindikaciju za acetilsalicilnu kiselinu, klopido-grel je prihvaćen kao alternativa acetilsalicilnoj kiselini. Kao ozbiljna nuspojava poglavito tiklopidina navodi se teška, obično reverzibilna, neutropenija, koja može nastati u čak 1-2% bolesnika koji uzimaju tiklopidin. Tiklopidin može uzrokovati i težu trombocitopeniju. Stoga nije preporučljiv za dugotrajniju uporabu pa se obično daje samo tijekom prvih mjesec dana nakon PCI. Na temelju rezultata studije CURE klopido-grel bi trebalo davati barem 9-12 mjeseci nakon intervencijskoga zahvata (27).

Antikoagulantni lijekovi

Antikoagulantni lijekovi pokazali su se učinkovitima u liječenju AKS, u kombinaciji s antitrombotskim lijekovima, jer se na taj način obuzdavaju dva temeljna mehanizma tromboogeneze: aktivacija trombocita i koagulacijskog niza.

Glavni antikoagulanti za primjenu u AKS jesu heparini: nefrakcionirani i niskomolekularni.

Nefrakcionirani heparin valja rutinski rabiti kao 24-48-

satnu infuziju u protokolu davanja fibrinolitika sa svojstvom tkivnoga aktivatora plazminogena, premda nema sigurnih dokaza o bitnijem boljitku (28). Ako se daje streptokinaza, tada je davanje heparina nepoželjno (29). Heparini male molekularne mase (LMWH prema engl. Low Molecular Weight Heparins) temeljem brojnih studija danas su postali *condicio sine qua non* u liječenju svih oblika NSTEMI i nestabilne angine pectoris, bilo kao adjuvantna terapija u PCI ili kao nezaobilazan dio medikamentnoga liječenja (28).

Izravni inhibitor trombina hirudin te nova skupina selektivnih inhibitora Xa ovisnih o antitrombinu kao npr. fondaparinux još su u fazi završnih kliničkih ispitivanja, a preliminarni podatci govore da bi možda mogli nadvisiti nisko-molekularne heparine u uspješnosti djelovanja u AKS.

Antiishemijski lijekovi

Antiishemijski lijekovi za AKS jesu: nitrati, beta-blokatori, ACE-inhibitori te neki kalcijski antagonisti i AT-1-antagonisti.

Beta-blokatori

U nestabilnoj angini pectoris beta-blokatori mogu poboljšati funkcijsku sposobnost, smanjuju za oko 13% rizik od nastanka akutnog infarkta miokarda, ali ne utječu na sveukupnu smrtnost (33). Beta-blokatori u akutnome infarktu miokarda nisu samo lijekovi za simptomatsko poboljšanje i smanjivanje infarciranoga odsječka miokarda, već postoje uvjerljivi dokazi da se njihovom uporabom u bolesnika na-kon preboljeloga infarkta miokarda može postići znatno smanjenje smrtnosti i reinfarkta te dugoročno poboljšati preživljavanje i funkcijska sposobnost. Njihov je učinak ponajveći upravo u najkritičnijih bolesnika, s opsežnim infarktom miokarda i dodatnim rizičnim čimbenicima, pogotovo s težom miokardnom disfunkcijom odnosno dekompenzacijom (iznimka je teža plućna ili sustavna kongestija kada valja pričekati s uvođenjem beta-blokatora) (34). Retrospektivna analiza više od 200.000 bolesnika liječenih zbog akutnog infarkta miokarda u SAD-u pokazala je približno 40%-tno smanjenje smrtnosti u bolesnika liječenih beta-blokatorom. Povoljni učinci nađeni su i u bolesnika s tzv. non-Q infarktom miokarda i s opstrukcijskom bolešću pluća, kao i u onih u kojih se davanje beta-blokatora čini odviše rizičnim, kao npr. stariji od 80 g. ili bolesnici s istisnom frakcijom (EF) < 20%, dijabetičari ili nefropati (35). Prema europskim i američkim smjernicama, beta-blokator bi trebalo primijeniti u svakog bolesnika s AKS unutar prvih 12 sati. U metaanalizi na osnovi 31 studije i ukupnoga broja od gotovo 25 000 bolesnika, potvrđeno je da je dugoročno uzimanje beta-blokatora nakon preboljeloga infarkta miokarda povezano s relativnim smanjenjem smrtnosti od 23% (33). Davanje beta-blokatora u akutnome infarktu miokarda treba biti započeto u uvjetima intenzivne koronarne skrbi, a prema medicini temeljenoj na dokazima, intravenski beta-blokator nema prednosti pred peroralnim.

ACE-inhibitori i AT-1-antagonisti

Angiotenzin II spada među čimbenike koji imaju važnu ulogu u patogenezi ateroskleroze. Djelujući nepovoljno na endotelnu funkciju (vazokonstriktorski učinak), pospješuje migraciju glatkih mišićnih stanica i aktiviranje makrofaga te potiče sljepljivanje trombocita (36).

Prema sadašnjim smjernicama svi bolesnici s akutnim infarktom miokarda, trebali bi, ako ne postoje kontraindikacije (hipotenzija, teška kongestivna dekompenzacija srca, teža bubrežna disfunkcija, nepodnošljivost ACE-inhibitora i sl.) primati ACE-inhibitor. Odgovor na pitanje kada uključiti u terapiju ACE-inhibitor ovisi dakle o kliničkoj procjeni - što ranije, odnosno čim nestane kontraindikacija za davanje ACE-inhibitora (37). Doziranje mora biti postupno, slično kao i za beta-blokatore, po mogućnosti do dosizanja preporučene ciljne doze za pojedini ACE-inhibitor. Na temelju objedinjenih rezultata studija GISSI 3, ISIS 4 i CCS 1 (liječenje ACE-inhibitorima započeto je unutar prva 24 sata i trajalo 4 - 6 tjedana) utvrđeno je da se davanjem ACE-inhibitora u akutnome infarktu miokarda može spasiti život u 11/1000 bolesnika sa STEMI i svega 1/1000 bolesnika s NSTEMI.

Ako se uzmu u razmatranje rezultati ispitivanja ACE-inhibitora u poslijefinfarktne bolesnika (SAVE, AIRE, TRACE gdje je ACE-inhibitor je uveden u razdoblju od 3 do 16 dana nakon početka akutnoga infarkta miokarda i nastavljen tijekom više godina) (38 - 40) i jedna studija s bolesnicima sa srčanim zatajavanjem/disfunkcijom (41, 42) ACE-inhibitori su bili povezani sa znatnim smanjenjem (15%) sveukupne smrtnosti tijekom jedne godine praćenja te 20%-tnim smanjenjem sveukupne smrtnosti tijekom četverogodišnjega praćenja. Znatna uspjeh zahvaljujući primjeni ACE-inhibitora postignut je i u smanjivanju učestalosti kombiniranoga ishoda izraženoga u obliku sveukupne smrtnosti, infarkta miokarda i hospitalizacija zbog zatajavanja srca. Rezultati najnovijih studija, HOPE (ramipril u primarnoj prevenciji koronarne bolesti u pacijenata s više rizičnih čimbenika) (43) odnosno studije EUROPA (ispitivanje učinaka perindopрила u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti u koronaropata s procijenjenim niskim stupnjem rizika) (44) govore u prilog trajnom uzimanju ACE-inhibitora u bolesnika s koronarnom bolešću, neovisno o njezinoj težini, opsežnosti preboljeloga infarkta miokarda i sl., jer su dugoročno povoljni rezultati očititi u niskorizičnih bolesnika.

Antagonisti AT-1-receptora donedavno nisu imali potvrdu da se mogu davati kao alternativa ACE-inhibitorima u AKS odnosno u bolesnika nakon infarkta miokarda. Rezultati netom objelodanjenih studija VALIANT (s valsartanom) i CHARM (s kandesartanom) upućuju da ovi lijekovi imaju podjednaku učinkovitost ACE-inhibitorima te da se mogu rabiti umjesto njih, poglavito u bolesnika koji ne podnose ACE-inhibitore. Riječ je o kroničnoj, dugotrajnoj primjeni. Nije utvrđena jasna prednost kombinacije ACE-inhibitora i AT-1-antagonista, a kombinacija AT-1-antagonista s beta-blokatorom ima sličan, sinergistički, povoljan učinak kao i kombinacija ACE-inhibitora i beta-blokatora.

Nitrati

Nitrati su bili već spomenuti u sklopu početnoga zbrinjavanja bolesnika s AKS. Riječ je o lijekovima s dobrim simptomatskim (analgetskim) učinkom koji se temelji na koronarnoj vazodilataciji. Intravensko davanje nitroglicerola ima prednosti pred peroralnim lijekom. U bolesnika s AKS mogu umanjiti učestalost i težinu anginalnih napadaja, ali nije potvrđeno da mogu umanjiti rizik od razvoja infarkta miokarda ili smrti. Čini se da mogu utjecati na smanjivanje veličine infarkta miokarda, biti korisni u snižavanju povišenoga tlaka u AKS (posebice pri snižavanju povišenoga tlaka uoči fibrinolize), a katkada i u liječenju akutnoga zatajivanja srca (smanjuju ponajprije volumno opterećenje srca putem venodilatacije). Na temelju dviju najvećih randomiziranih studija koje su ispitivale učinke nitrata na smanjivanje smrtnosti u sklopu akutnoga infarkta miokarda, ovi se lijekovi nisu pokazali učinkovitijima od placeba, pa ih u kontekstu AKS valja shvaćati kao tzv. adjuvantne lijekove (45, 46).

Antagonisti kalcija

Ovi lijekovi temeljem svojega vazodilatacijskoga i antiishemijskoga učinka teorijski se dobro uklapaju u farmakološko liječenje AKS. Dijele se na dihidropiridinske (primarno djeluju vazodilatacijski) i nedihidropiridinske (djeluju u prvome redu na snižavanje srčane frekvencije odnosno provodljivosti). U randomiziranim studijama s nifedipinom, predstavnikom dihidropiridinske skupine, nisu potvrđeni povoljni učinci na smanjivanje nepoželjnih kardiovaskularnih događaja, štoviše, nifedipin bez kombinacije s beta-blokatorom čak je pokazivao i trend povećanja rizika smrtnoga ishoda (47), što se tumači naknadnim pojačanim, "kompenzacijskim" pobuđivanjem simpatikusa. Nedihidropiridinski kalcijski antagonisti, verapamil i diltiazem, čini se da mogu utjecati na smanjenje incidencije infarkta miokarda, ali ne i na smanjivanje smrtnosti u poslijefarktnih bolesnika (48 - 50). Zaključno, dihidropiridinski kalcijski antagonisti, osim iznimno, u kombinaciji s beta-blokatorom, nemaju opravdanje za uporabu u AKS. Nedihidropiridinski preparati mogu se rabiti kao antiishemijski i antianginalni lijekovi, donekle i kao usporavatelji srčane frekvencije i provodljivosti, ponajprije u bolesnika koji imaju neku od kontraindikacija za beta-blokator (izuzev bradikardiju odnosno teže smetnje provođenja).

Statini

Na temelju velikih studija u kojima je dokazano na gotovo 20.000 koronarnih bolesnika da se uporabom statina tijekom 5-6 godina može bitno smanjiti sveukupna i kardiovaskularna smrtnost (4S, CARE, LIPID) (51- 53), pa stoga u smjernicama stoji da svi koronarni bolesnici, neovisno o tome jesu li primjereno prilagodili prehranu i način života, moraju biti na trajnoj terapiji statinima ako im je vrijednost ukupnoga kolesterola $> 5,0$ mM/L. Prema rezultatima Heart Protection Study granična vrijednost ukupnoga kolesterola kao indikacija za uvođenje statina trebala bi se spustiti do 3,5 mM/L (54).

Na temelju studije MIRACL na bolesnicima s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca (51) uvođenje statina trebalo bi započeti što prije, budući da je u skupini liječenoj statinom zabilježeno statistički znatno manje kardiovaskularnih komplikacija te manje simptomatskih ishemijskih epizoda.

Ovi učinci imaju podlogu u činjenici da statini ne djeluju samo na regulaciju lipemije nego imaju povoljne učinke na atheziju trombocita, endotelnu funkciju te djeluju protuupalno i pospješuju tzv. stabiliziranje ateroma.

Inzulin

Stroga kontrola glikemije obvezatna je u bolesnika s AKS. Poznato je da dijabetičari čine oko 20% bolesnika s AKS, ali da je hiperglikemija u AKS čest nalaz ne samo bolesnika sa šećernom bolešću. Na temelju studije DIGAMI u kojoj su takvim bolesnicima davane 24-satne infuzije glukoze s inzulinom, a potom inzulin supkutano tijekom najmanje 3 mjeseca nakon infarkta miokarda, postignuto je 35%-tno relativno smanjenje smrtnosti tijekom jednogodišnjega praćenja, odnosno čak 43%-tno smanjenje smrtnosti ako se analizira skupina bolesnika koja je preživjela bolničko liječenje (55). Velika važnost pomne kontrole glikemije u dijabetičara nakon AKS za dugoročno smanjivanje smrtnosti potvrđena je i u prospektivnoj opservacijskoj studiji na više od 4 500 dijabetičara (56). Činjenica da je inzulin jedan od odsudnih lijekova za produljenje života koronaropata sa šećernom bolešću nerijetko se previda i zanemaruje, tj. glikemija nije regulirana optimalno i/ili se ustraje na davanju peroralnih antidijabetika, što najčešće nije opravdano.

Antiarritmici

Aritmije u AKS su vrlo česta popratna pojava i/ili komplikacija. Svi bolesnici s AKS trebali bi biti liječeni u jedinici intenzivne (koronarne) skrbi uz trajno praćenje EKG-a te trajnu mogućnost promptne reanimacije. Za odluku o načinu i hitnosti liječenja najčešće je presudno hemodinamsko stanje bolesnika. Učestale ventrikulske i supraventrikulske ekstrasistole te ubrzani idioventrikulski ritam (tzv. ventrikulska tahikardija sporoga tipa) ne zahtijevaju posebnu terapiju. Dulje epizode ventrikulske tahikardije trebaju biti liječene primjenom beta-blokatora, a postojana ventrikulska tahikardija intravenskom primjenom amiodarona ili, alternativno, lidokainom. Supraventrikulske tahiaritmije ne treba posebno liječiti ako ne utječu nepovoljno na hemodinamsko stanje bolesnika. Mogu se liječiti beta-blokatorima, rijetko digitalisom (npr. za usporavanje atrioventrikulskog provođenja u sklopu fibrilacije atrijske s tahiaritmijom klijetki). Verapamil nije indiciran u slučaju supraventrikulskih tahikardija u sklopu AKS, a adenozin se može davati intravenski za pokušaj konverzije supraventrikulskih tahikardija s izuzetkom atrijske undulacije. Amiodaron je u pravilu najdjelotvorniji i u pokušaju farmakološke konverzije supraventrikulskih tahikardija. U liječenju hemodinamski bitnih ili prognostički

opasnih aritmija mogu se rabiti i metode elektrokonverzije odnosno defibrilacija u slučaju fibrilacije ventrikula. Indikacije za ugradnju privremenog elektrostimulatora u bolesnika s AKS dobro su opisane u postojećim smjernicama i tijekom zadnjih godina nisu se bitno mijenjale.

Zaključak

AKS spada u dijagnostičkome i terapijskome aspektu u jedan od najvećih izazova suvremene praktične kardiologije i medicine općenito. Budući da je najvažniji uzrok smrtnosti u populaciji, nužno je za svakoga liječnika dobro poznavati kliničku sliku i EKG dijagnostiku ovoga sindroma, te po mogućnosti i osnovnu terapiju koju valja primijeniti na putu do bolnice. Ovladavanje reanimacijskim postupcima i obnavljanje znanja i vještina (što nije bilo predmetom ovoga članka) također je dužnost i obveza svakoga liječnika. AKS valja prepoznati što ranije, optimalno stabilizirati bolesnika i što prije ga prevesti do najbliže kompetentne stacionarne ustanove.

Kao što je navedeno u ranijem tekstu, danas raspoložemo vrlo djelotvornom medikamentnom i intervencijskom terapijom, kojom je moguće bitno poboljšati preživljavanje, ali i smanjiti ili spriječiti pogubne posljedice koje neliječeni ili prekasno liječeni infarkt ostavlja na strukturu i funkciju miokarda. Naime, upravo je koronarna bolest danas najbitniji uzročnik kroničnoga srčanoga zatajivanja - jedne od najtežih i najmasovnijih kroničnih bolesti današnjice, bolesti koja uzrokuje trajnu onesposobljenost, a prema tijeku i prognozi podjednaka je ili još nepovoljnija u

usporedbi s uznapredovalim zloćudnim tumorima. Intervencijska terapija u AKS danas je potvrđena kao najučinkovitija, no ona je još uvijek (u perakutnoj fazi) dostupna manjem postotku bolesnika - kako u nas tako i u znatno razvijenijem svijetu. Međutim, pravodobna medikamentna terapija, posebice fibrinoliza u bolesnika sa STEMI, također predstavlja odličnu alternativu intervencijskomu liječenju i velikom broju pravodobno liječenih bolesnika omogućuje odlično preživljavanje i izbjegavanje većih trajnih oštećenja strukture i funkcije miokarda. Zato je presudno ustrajati na edukaciji ne samo liječnika nego i svekolikoga pučanstva, kako bi se simptomi prepoznali što ranije i kako bi se što prije ovakvim bolesnicima pružila učinkovita terapija. U slučajevima nestabilne angine pektoris i NSTEMI također je moguće u većine bolesnika postići dobru stabilizaciju uz mjere intenzivnoga praćenja i medikamentnoga liječenja i bez promptne invazivne dijagnostike i terapije, premda bi većinu ovih bolesnika valjalo u prvim danima od početka tegoba podvrgnuti koronografiji i intervencijskomu liječenju.

U prethodnome tekstu navedeni su i lijekovi koje treba uključiti što je prije moguće, ali i nastaviti davati trajno, budući da mogu bitno utjecati dugoročno na tijek bolesti, sprječavanje recidiva i na poboljšanje preživljavanja. Za najveću većinu bolesnika nakon preboljeloga AKS, trajna terapija trebala bi sadržavati acetilsalicilnu kiselinu, beta-blokator, ACE-inhibitor i statin. Nužno je također pridržavati se zdrave prehrane (tzv. mediteranska dijeta), postići i održati idealnu tjelesnu masu, ne pušiti, održavati optimalne vrijednosti arterijskoga tlaka, striktno regulirati lipidemiju, glikemiju te održavati redovitu tjelesnu aktivnost (1, 2, 55-57).

Literatura

1. VAN DE WERF F, ARDISSINO D, BETRIU A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
2. BERTRAND ME, SIMOONS ML, FOX KA et al. Task Force of the ESC. Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
3. ALPERT JS, THYGESSEN K, ANTMAN E et al. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
4. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2003 Update. Dallas, Texas: American Heart Association 2002.
5. SAVONITTO S, ARDISSINO D, GRANGER CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.
6. CHEW DP, WHITE HD. Pathophysiology, classification, and clinical features. In: *Handbook of Acute Coronary Syndromes*, Bhatt DE, Flather MD, eds. Remedica Publishing 2004, 1-22.
7. SCHOENHAGEN P, ZIADA KM, KAPADIA SR et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101: 598-603.
8. LOREE HM, KAMM RD, STRINGFELLOW RG et al. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71: 850-8.
9. RAUCH U, OSENDE JI, FUSTER V et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-38.
10. AMBROSE JA, TANNENBAUM MA, ALEXOPOULOS D et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
11. SAVONITTO S, ARDISINO D, GRANGER CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in

- acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.
12. JAMES SK, ARMSTRONG P, BARNATHAN E et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 107: 2068-71.
13. NALLAMOTHU BK, CHETCUTI S, MUKHERJEE D et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1272-4.
14. LINDAHL B, TOSS H, SIEGBAHL A et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Frangmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
15. FURMAN MI, DAUERMAN HL, GOLDBERG RJ et al. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1571-80.
16. MURPHY SA, DAUTERMAN K, DE LEMOS JA et al. Angiographic and clinical characteristics associated with the development of Q-wave myocardial infarction in the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. *Am Heart J* 2003; 146: 42-7.
17. AKKERHUIS KM, ALEXANDER JH, TARDIFF BE et al. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation* 2002; 105: 554-6.
18. LASOCKI S, PROVENCHERE S, BENASSIANO J et al. Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 405-11.
19. CONNAUGHTON M. Immediate management of MI. IN: Connaughton M ed. *Evidence-Based Coronary Care*, Churchill Livingstone 2001: 1-32.
20. KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 349: 733-42.
21. ANDERSEN HR, NIELSEN TT, RASMUSSEN K et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 361: 13-20.
22. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
23. COLLINS R et al. Drug therapy: aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 336: 847-860.
24. TCHENG JE, KANDZARI DE, GRINES CL et al. CADILLAC Investigators. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2003; 108: 1316-23.
25. MONTALESCOT G, BARRAGAN P, WITTNEBERG O et al. ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
26. TANEJA AK, MALLICK U, FLATHER MD. Antiplatelet agents. In: *Handbook of Acute Coronary Syndromes*, Bhatt DE, Flather MD, eds. Remedica Publishing 2004: 57-88.
27. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
28. PANAK E, MAFFRAND ME, BERGER PB et al. Ticlopidine: a promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications. *Haemostasis* 1983; 13 (Suppl 1): 1-54.
29. BHATT DL, BERTRAND ME, BERGER PB et al. Meta-Analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9-14.
30. MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJ et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 107: 966-72.
31. COLLINS R, MACMAHON S, FLATHER M et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected myocardial infarction: systematic overview of randomized trials. *BMJ* 1996; 313: 652-9.
32. HIRSH J, ANAND SS, HALPERIN JL et al. AHA Scientific Statement: Guide to anticoagulant therapy: heparin: a Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 9-33.
33. YUSUF S, WITTES J, PROBSTFIELED J. Evaluating effects of treatment in subgroups of patients within a clinical trial: The case of non-Q-wave myocardial infarction and beta-blockers. *Am J Cardiol* 1990; 66: 220-23.
34. FREEMANTLE N et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 318: 1730-37.
35. GOTTLIEB SS et al. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-97.
36. BOEHM M, NABEL EG. Angiotenzin-converting enzyme 2- a new cardiac regulator. *N Engl J Med* 2002; 347: 1795-7.
37. DANA A, WALKER M. Acute myocardial infarction. Extended review. *J Roy Coll Phys Lond* 33: 131-140.
38. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYE LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
39. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
40. KOBER L, THORP-PEDERSEN C, CARLSEN JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.

41. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
42. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
43. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
44. The EUROPA investigators. Efficacy or perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised double-blind placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
45. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell Infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 115-122.
46. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
47. HELD PH, YUSUF S, FURBERG CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299:1187-92.
48. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
49. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
50. BODEN WE, VAN GILST WH, SCHELDEWAERT RG et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 335: 1751-6.
51. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
52. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
53. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
54. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
55. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, EZEKOWITH MD et al. The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
56. BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). 2002. Dostupno na: [stable.pdf](#). Accessed on October 2, 2003.
57. The European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: Executive summary. *Eur Heart J* 2003;24(17): 1601-10.